

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 838 344

②① N° d'enregistrement national :

02 04611

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 7/48

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 12.04.02.

③① Priorité :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : BESNE ISABELLE.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.10.03 Bulletin 03/42.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ **UTILISATION D'UNE SAPOGENINE, OU D'UN EXTRAIT NATUREL CONTENANT, POUR LISSER LES RIDES
ET RIDULES D'EXPRESSION.**

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation d'une sa-
pogénine, d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de
sapogénine, pour fabriquer une composition adaptée à une
application topique sur la peau, destinée à lisser les rides et
ridules, en particulier d'expression.

Elle concerne également l'utilisation d'une sapogénine,
d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de sapogé-
nine, dans une composition adaptée à une application topi-
que sur la peau, comme agent destiné à lisser les rides et
ridules, en particulier d'expression.

La sapogénine préférée est la diosgénine qui est com-
prise dans certains extraits de plantes du genre *Dioscorea*,
en particulier dans certains extraits de Wild Yam.

FR 2 838 344 - A1

La présente invention concerne l'utilisation d'une sapogénine, d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de sapogénine, pour fabriquer une composition adaptée à une application topique sur la peau, destinée à lisser les rides et ridules . Elle concerne également l'utilisation d'une sapogénine, d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de sapogénine, dans une composition adaptée à une application topique sur la
5 peau, comme agent destiné à lisser les rides et ridules .

Les femmes, voire même les hommes, ont tendance actuellement à vouloir paraître jeunes le plus longtemps possible et cherchent par conséquent à estomper les marques
10 du vieillissement de la peau, qui se traduisent notamment par des rides et des ridules. A ce sujet, la publicité et la mode font état de produits destinés à garder le plus longtemps possible une peau éclatante et sans ride, marques d'une peau jeune, d'autant plus que l'aspect physique agit sur le psychisme et/ou sur le moral.

15 Jusqu'à présent, on traitait les rides et les ridules à l'aide de produits cosmétiques contenant des actifs agissant sur la peau, par exemple en l'hydratant ou en améliorant son renouvellement cellulaire ou encore en favorisant la synthèse du collagène qui compose le tissu cutané.

20 Bien que ces traitements permettent d'agir sur les rides et ridules dues au vieillissement chronologique ou intrinsèque, ainsi que de celles dues au photo-vieillissement, ils n'ont pas d'effet sur les rides et ridules d'expression, lesquelles nécessitent une intervention sur la composante contractile musculaire des rides présente dans la peau.

25 Jusqu'à présent, le seul moyen couramment utilisé pour agir sur les rides d'expression est la toxine botulique qui est notamment injectée dans les rides de la glabelle qui sont les rides inter-sourcilières (voir J.D. Carrutters et al., J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992, 18, pp. 17-21).

30 La Demanderesse a en outre proposé divers composés susceptibles d'offrir un effet myorelaxant lorsqu'ils sont appliqués topiquement sur la peau, permettant ainsi d'agir par une autre voie sur les rides d'expression. Parmi ces composés, on peut notamment citer les antagonistes des récepteurs associés aux canaux calciques (FR-2 793 681), et en particulier le manganèse et ses sels (FR-2 809 005) et l'alvérine (FR-2 798 590) ;

et les agonistes des récepteurs associés aux canaux chlore, dont la glycine (EP-0 704 210) et certains extraits d'*Iris pallida* (FR-2 746 641).

Il reste toutefois le besoin de disposer de composés d'origine naturelle efficaces pour
5 lisser ou estomper les rides et ridules d'expression.

Or, la Demanderesse a découvert avec étonnement que les sapogénines permettaient de satisfaire ce besoin.

10 Les sapogénines sont des composés résultant de l'hydrolyse acide (généralement en présence d'acide chlorhydrique ou sulfurique en milieu aqueux bouillant) ou enzymatique (généralement pendant environ 5 jours à environ 37°C), habituellement suivie d'une extraction par un solvant organique apolaire, des saponosides qui sont des
15 hétérosides fonctionnalisés, de poids moléculaire très élevé, présents dans les tubercules de certaines plantes. Comme sources de saponosides, on pourra citer : les plantes de la famille des dioscoréacées comme *Dioscorea composita*, *Dioscorea deltoïdes*, *Dioscorea floribunda*, *Dioscorea sylvatica*, *Dioscorea spiculiflora* et *Dioscorea villosa*, qui sont riches en dioscine ; les plantes de la famille des Agaves et les plantes de la famille des Liliacées, dont le yucca.

20

Parmi les sapogénines que l'on peut obtenir à partir des plantes précitées, la diosgénine a déjà été décrite comme anti-inflammatoire (Yamada et al., *Am. J. Physiol.*, 273:G355-G364, 1997), comme actif amincissant par son action sur les adipocytes (WO 00/30603), et comme agent anti-microbien utilisable dans le traitement de
25 diverses pathologies à composante infectieuse dont l'acné et la dermatite séborrhéique (DE-198 41 795).

En outre, des extraits de *Dioscorea tokoro*, qui renferment de la dioscine, ont par ailleurs été décrits comme efficaces pour hydrater la peau et ainsi l'assouplir. Ainsi, le
30 document JP-10 194 947 divulgue un extrait de *Dioscorea tokoro* préparé par extraction à l'aide d'eau, d'alcool ou d'acétone à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence de 0°C. Cet extrait est décrit comme utile pour améliorer la souplesse et l'hydratation de la peau en raison des glycoprotéines qu'il contient,

notamment en vue de prévenir la formation de rides. Une diminution de la profondeur des rides de la patte d'oie est en outre observée.

De son côté, le document JP-2000 143 488 divulgue une composition pour prévenir et
5 améliorer le dessèchement cutané, comprenant un extrait de plante choisi parmi une longue liste, dont *Dioscorea tokoro maquino* et *Dioscorea gracillima* miq., qui sont des sources de saponosides. Là encore, le procédé d'extraction comprend simplement l'immersion de la plante dans un solvant à température ambiante, suivie d'étapes de filtration et de séchage.

10

Ainsi, les procédés d'extraction décrits dans ces documents ne permettent pas d'obtenir des compositions contenant des sapogénines (dont la diosgénine), dans la mesure où ils ne comprennent pas d'étape d'hydrolyse acide ou enzymatique. Les compositions décrites ne contiennent donc que des saponosides (dont la dioscine).

15

Par ailleurs, la demande FR-00/16074 (non publiée) divulgue l'utilisation des sapogénines comme agents anti-collagénase, dans des compositions cosmétiques destinées notamment à prévenir la formation des rides.

20 Il n'est pas suggéré que ces compositions puissent avoir un effet de lissage des rides et ridules existantes, en particulier des rides et ridules d'expression.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'une sapogénine, d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de sapogénine, pour fabriquer une composition
25 adaptée à une application topique sur la peau, destinée à lisser les rides et ridules.

Elle a aussi pour objet l'utilisation d'une sapogénine, d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de sapogénine, dans une composition adaptée à une application topique sur la peau, comme agent destiné à lisser les rides et ridules.

30

La Demanderesse ayant mis en évidence un effet myorelaxant des sapogénines ou esters, les rides et ridules concernées sont plus particulièrement des rides d'expression.

La composition selon l'invention est donc avantageusement destinée à être appliquée sur les zones du visage ou du front marquées par des rides et ridules d'expression, et/ou sur les personnes présentant des rides et ridules d'expression.

- 5 Les rides et ridules concernées sont de préférence celles disposées radialement autour de la bouche et/ou des yeux, en particulier les rides de la patte d'oie, et/ou situées au niveau du front, en particulier la ride dite du lion, située au niveau de la glabella, dans l'espace inter-sourcillier, et/ou disposées horizontalement sur le front.
- 10 La sapogénine mise en œuvre selon l'invention peut être choisie parmi : la diosgénine, l'hécogénine, la smilagénine, la sarsapogénine, la tigogénine, la yamogénine et la yuccagénine.

- La présente invention concerne toutefois plus particulièrement la diosgénine. La
- 15 diosgénine est notamment disponible auprès de la société SABINSA sous la dénomination commerciale Diosgenin®.

- Par "extraits naturels", on entend tout extrait végétal renfermant une ou plusieurs sapogénines, après traitement destiné à hydrolyser les saponosides, tel qu'un extrait
- 20 de Dioscoréacée, qui contient de la diosgénine, ou un extrait de feuille d'agave contenant de l'hécogénine et de la tigogénine, ou encore un extrait de Liliacée, en particulier du genre Smilax ou Yucca, contenant de la smilagénine et de la sarsapogénine, tel qu'un extrait de racine de salsepareille.

- 25 Ainsi, la diosgénine peut être extraite des tubercules de certaines Dioscoréacées, comme indiqué précédemment, par un procédé comprenant successivement : l'hydrolyse à chaud des hétérosides en milieu acide minéral (éventuellement après fermentation et séchage des tubercules) ; et la filtration de la fraction insoluble, qui est ensuite neutralisée, lavée et traitée par un solvant apolaire. D'autres procédés
- 30 d'extraction sont cependant utilisables.

Les variétés de Dioscoréacées renfermant de la dioscine, précurseur de diosgénine, sont listées dans la publication de Franklin W. MARTIN, The Species of Dioscorea

Containing Sapogenin, Econ. Bot., Vol. 23, 373-384 (1969) à laquelle on pourra se reporter.

Parmi celles-ci, on peut citer les espèces *Dioscorea composita*, *Dioscorea deltoides*,
5 *Dioscorea floribunda*, *Dioscorea sylvatica*, *Dioscorea spiculiflora*, *Dioscorea opposita*,
Dioscorea mexicana et *Dioscorea villosa*. L'extrait utilisé selon l'invention est préparé
préférentiellement à partir de matériel végétal provenant des espèces *Dioscorea*
villosa et *Dioscorea opposita*. Un tel extrait est notamment disponible auprès de la
société ACTIVE ORGANICS sous les dénominations commerciales Actigen Y® et
10 Actiphyte Mexican Wild Yam®. Il peut en variante être obtenu auprès de la société
OSST sous la dénomination commerciale Wild Yam P.E.® ou auprès de la société
ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale Extrait sec igname sauvage®.

Comme esters de sapogénines, on citera en particulier l'acétate d'hécogénine.

15

La quantité de sapogénine ou ester utilisable selon l'invention est bien entendu
fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, on peut utiliser la sapogénine, ou son ester, en
20 une quantité représentant de 0,001% à 5% du poids total de la composition,
préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 1,5% du poids total de la
composition.

La composition selon l'invention est adaptée à une application topique sur la peau et
25 elle contient donc un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible
avec la peau et éventuellement avec ses phanères (cils, ongles, cheveux) et/ou les
muqueuses.

Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement
30 utilisées dans le domaine cosmétique, et elle peut être notamment sous forme d'une
solution aqueuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion
éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse
dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E
ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Ces

compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. On préfère utiliser selon cette invention une composition sous la forme d'une émulsion huile-dans-eau.

5 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage pour la peau.

10 De façon connue, la composition utilisée selon l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles
15 classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse ou dans les vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées des sapogénines ou des extraits naturels
20 selon l'invention.

Lorsque la composition utilisée selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les
25 coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

30

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi

utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Comme actifs, il sera avantageux d'introduire dans la composition utilisée selon l'invention au moins un composé choisi parmi : les agents desquamants ; les agents hydratants ; les agents dépigmentants ou propigmentants ; les agents anti-glycation ; les inhibiteurs de NO-synthase ; les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation ; les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes ; les agents myorelaxants ; les agents tenseurs ; les agents anti-pollution et/ou anti-radicalaire ; les agents agissant sur la microcirculation ; les agents agissant sur le métabolisme énergétique des cellules ; et leurs mélanges.

Des exemples de tels composés additionnels sont donnés ci-dessous.

1. Agents desquamants

Par "agent desquamant", on entend tout composé capable d'agir :

- soit directement sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les β -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les α -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique,

tartrique, malique ou mandélique ; l'urée ; l'acide gentisique ; les oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'extrait de Saphora japonica ; le resvératrol ;

- soit sur les enzymes impliquées dans la desquamation ou la dégradation des cornéodesmosomes, les glycosidases, la stratum corneum chymotryptic enzym (SCCE) voire d'autres protéases (trypsine, chymotrypsine-like). On peut citer les agents chélatant des sels minéraux : l'EDTA ; l'acide N-acyl-N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que décrits dans EP-0 852 949, ainsi que le méthyl glycine diacétate de sodium commercialisé par BASF sous la dénomination commerciale TRILON M) ; le miel ; les dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

15

2. Agent hydratant

Par "agent hydratant", on entend :

- 20 - soit un composé agissant sur la fonction barrière, en vue de maintenir l'hydratation du stratum corneum, ou un composé occlusif. On peut citer les céramides, les composés à base sphingoïde, les lecithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol, β -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2 diacylglycérol, la 4-chromanone, les triterpènes
- 25 pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ;
- soit un composé augmentant directement la teneur en eau du stratum corneum, tel que le thréalose et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le
- 30 polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides, les carbonates cycliques, l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique, et la N- α -benzoyl-L-arginine ;

- soit un composé activant les glandes sébacées tel que la DHEA et ses dérivés, et la vitamine D et ses dérivés.

3. Agent dépigmentant ou pro-pigmentant

5

Les agents dépigmentants susceptibles d'être incorporés dans la composition selon la présente invention comprennent par exemple les composés suivants : l'acide kojique ; l'acide ellagique ; l'arbutine et ses dérivés tels que ceux décrits dans les demandes EP-895 779 et EP-524 109 ; l'hydroquinone ; les dérivés d'aminophénol tels que ceux
10 décrits dans les demandes WO 99/10318 et WO 99/32077, et en particulier le N-cholestéryloxy-carbonyl-para-aminophénol et le N-éthoxyloxy-carbonyl-para-aminophénol ; les dérivés d'iminophénol, en particulier ceux décrits dans la demande WO 99/22707 ; l'acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique ou procystéine, ainsi que ses sels et esters ; l'acide ascorbique et ses dérivés, notamment le glucoside d'ascorbyle ; et les extraits
15 de plantes, en particulier de réglisse, de mûrier et de scutellaire, sans que cette liste soit limitative.

Comme agent pro-pigmentant, on peut citer l'extrait de pimprenelle (*Sanguisorba officinalis*) commercialisé par la société MARUZEN et les extraits de chrysanthème
20 (*Chrysanthemum morifolium*).

4. Agent anti-glycation

Par "agent anti-glycation", on entend un composé prévenant et/ou diminuant la
25 glycation des protéines de la peau, en particulier des protéines du derme telles que le collagène.

Des exemples d'agents anti-glycation sont les extraits végétaux de la famille des Ericaceae, tels qu'un extrait de myrtille (*Vaccinium angustifolium*) ; l'ergothionéine et
30 ses dérivés ; et les hydroxystilbènes et leurs dérivés, tels que le resvératrol et le 3,3', 5,5'-tétrahydroxystilbène. Le resvératrol est particulièrement préféré pour une utilisation dans cette invention.

5. Inhibiteur de NO-synthase

- Des exemples d'inhibiteurs de NO-synthase convenant à une utilisation dans la présente invention comprennent notamment un extrait de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* qui est notamment commercialisé par la société Euromed sous la dénomination
- 5 Leucocyanidines de raisins extra, ou encore par la société Indena sous la dénomination Leucoselect®, ou enfin par la société Hansen sous la dénomination Extrait de marc de raisin ; un extrait de végétal de l'espèce *Olea europaea* qui est de préférence obtenu à partir de feuilles d'olivier et est notamment commercialisé par la société VINYALS sous forme d'extrait sec, ou par la société Biologia & Technologia
- 10 sous la dénomination commerciale Eurol BT ; et un extrait d'un végétal de l'espèce *Ginkgo biloba* qui est de préférence un extrait aqueux sec de ce végétal vendu par la société Beaufour sous le nom commercial Ginkgo biloba extrait standard.

6. Agent stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou

15 empêchant leur dégradation

Parmi les actifs stimulant les macromolécules du derme ou empêchant leur dégradation, on peut citer ceux qui agissent :

- 20 - soit sur la synthèse du collagène, tels que les extraits de *Centella asiatica* ; les asiaticosides et dérivés ; l'acide ascorbique ou vitamine C et ses dérivés ; les peptides de synthèse tels que la l'amin, le biopeptide CL ou palmitoyl oligopeptide commercialisé par la société SEDERMA ; les peptides extraits de végétaux, tels que l'hydrolysate de soja commercialisé par la société COLETICA sous la dénomination commerciale
- 25 Phytokine® ; et les hormones végétales telles que les auxines.
- soit sur la synthèse d'élastine, tels que l'extrait de *Saccharomyces Cerevisiae* commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ; et l'extrait d'algue *Macrocystis pyrifera* commercialisé par la société SECMA sous la
- 30 dénomination commerciale Kelpadelie® ;
- soit sur la synthèse des glycosaminoglycanes, tels que le produit de fermentation du lait par *Lactobacillus vulgaris*, commercialisé par la société BROOKS sous la dénomination commerciale Biomin yogourth® ; l'extrait d'algue brune *Padina pavonica*

commercialisé par la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale HSP3® ; et l'extrait de *Saccharomyces cerevisiae* disponible notamment auprès de la société SILAB sous la dénomination commerciale Firmalift® ou auprès de la société LSN sous la dénomination commerciale Cytovitin® ;

5

- soit sur la synthèse de la fibronectine, tels que l'extrait de zooplancton Salina commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale GP4G® ; l'extrait de levure disponible notamment auprès de la société ALBAN MÜLLER sous la dénomination commerciale Drieline® ; et le palmitoyl pentapeptide commercialisé par
10 la société SEDERMA sous la dénomination commerciale Matrixil® ;

- soit sur l'inhibition des métalloprotéinases (MMP) telles que plus particulièrement les MMP 1, 2, 3, 9. On peut citer : les rétinoïdes et dérivés, les oligopeptides et les lipopeptides, les lipoaminoacides, l'extrait de malt commercialisé par la société
15 COLETICA sous la dénomination commerciale Collalift® ; les extraits de myrtille ou de romarin ; le lycopène ; les isoflavones, leurs dérivés ou les extraits végétaux en contenant, en particulier les extraits de soja (commercialisé par exemple par la société ICHIMARU PHARCOS sous la dénomination commerciale Flavostérone SB®), de trèfle rouge, de lin, de kakkon ou de sauge ;

20

- soit sur l'inhibition des sérine protéases telles que l'élastase leucocytaire ou la cathepsine G. On peut citer : l'extrait peptidique de graines de légumineuse (*Pisum sativum*) commercialisé par la société LSN sous la dénomination commerciale Parelastyl® ; les héparinoïdes ; et les pseudodipeptides.

25

Parmi les actifs stimulant les macromolécules épidermiques, telles que la fillagrine et les kératines, on peut citer notamment l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Structurine® ; l'extrait de bourgeons de hêtre *Fagus sylvatica* commercialisé par la société GATTEFOSSE sous la dénomination
30 commerciale Gatuline® ; et l'extrait de zooplancton Salina commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale GP4G®.

7. Agent stimulant la prolifération des fibroblastes ou des kératinocytes et/ou la différenciation des kératinocytes

Les agents stimulant la prolifération des fibroblastes utilisables dans la composition selon l'invention peuvent par exemple être choisis parmi les protéines ou polypeptides végétaux, extraits notamment du soja (par exemple un extrait de soja commercialisé par la société LSN sous la dénomination Eleseryl SH-VEG 8® ou commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Raffermine®) ; et les hormones végétales telles que les giberrellines et les cytokinines.

10

Les agents stimulant la prolifération des kératinocytes, utilisables dans la composition selon l'invention, comprennent notamment les rétinoïdes tels que le rétinol et ses esters, dont le palmitate de rétinyle ; le phloroglucinol ; les extraits de tourteaux de noix commercialisés par la société GATTEFOSSE ; et les extraits de Solanum tuberosum commercialisés par la société SEDERMA.

15

Les agents stimulant la différenciation des kératinocytes comprennent par exemple les minéraux tels que le calcium ; l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Photopréventine® ; le beta-sitosteryl sulfate de sodium commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale Phytocohésine® ; et l'extrait de maïs commercialisé par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®.

20

8. Agent myorelaxant

25

Outre la sapogénine décrite précédemment, la composition selon l'invention peut comprendre d'autres agents myorelaxants, parmi lesquels on peut citer en particulier l'alvérine et ses sels, notamment le citrate d'alvérine, le gluconate de manganèse, ainsi que l'hexapeptide argireline R commercialisé par la société LIPOTEC.

30

9. Agent tenseur

Par "agent tenseur", on entend un composé capable d'exercer une traction sur la peau, qui a pour effet d'estomper temporairement les irrégularités de la surface de la peau, telles que les rides et ridules.

- 5 Parmi les agents tenseurs utilisables dans la composition selon la présente invention, on peut citer notamment :

- (1) les polymères synthétiques, tels que les latex de polyuréthane ou les latex acrylique-silicone, en particulier ceux décrits dans la demande de brevet EP-1038519,
10 tels qu'un polydiméthyl siloxane greffé propylthio(polyacrylate de méthyle), propylthio(polyméthacrylate de méthyle) et propylthio(polyacide méthacrylique), ou encore un polydiméthyl siloxane greffé propylthio(polyméthacrylate d'isobutyle) et propylthio(polyacide méthacrylique). De tels polymères siliconés greffés sont notamment vendus par la Société 3M sous les dénominations commerciales VS 80, VS
15 70 ou LO21,
- (2) les polymères d'origine naturelle, notamment (a) les polyholosides, par exemple (i) sous forme d'amidon issu notamment de riz, de maïs, de pomme de terre, de manioc, de pois, de froment, d'avoine, etc... ou (ii) sous forme de carraghénanes, alginates, agars, gellanes, polymères celluloseux et pectines, avantageusement en dispersion
20 aqueuse de microparticules de gel, et (b) les latex constitués par la résine shellac, la gomme de sandaraque, les dammars, les élémis, les copals, les dérivés celluloseux, et leurs mélanges,
- (3) les protéines et hydrolysats de protéines végétales, en particulier de maïs, de seigle, de froment, de sarrasin, de sésame, d'épautre, de pois, de fève, de lentille, de
25 soja et de lupin,
- (3) les silicates mixtes, notamment les phyllosilicates et en particulier les Laponites,
- (4) les microparticules de cire, choisies par exemple parmi les cires de Carnauba, de Candelila ou d'Alfa,
- (5) les particules colloïdales de charge inorganique ayant un diamètre moyen en
30 nombre compris entre 0,1 et 100 nm, de préférence entre 3 et 30 nm, et choisies par exemple parmi : la silice, l'oxyde de cérium, l'oxyde de zirconium, l'alumine, le carbonate de calcium, le sulfate de baryum, le sulfate de calcium, l'oxyde de zinc et le dioxyde de titane.

10. Agent anti-pollution ou anti-radicalaire

Par l'expression "agent anti-pollution", on entend tout composé capable de piéger l'ozone, les composés aromatiques mono- ou polycycliques tels que le benzopyrène et/ou les métaux lourds tels que le cobalt, le mercure, le cadmium et/ou le nickel. Par "agent anti-radicalaire", on entend tout composé capable de piéger les radicaux libres.

Comme agents piégeurs d'ozone utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier la vitamine C et ses dérivés dont le glucoside d'ascorbyle ; les
10 phénols et polyphénols, en particulier les tannins, l'acide ellagique et l'acide tannique ; l'épigallocatechine et les extraits naturels en contenant ; les extraits de feuille d'olivier ; les extraits de thé, en particulier de thé vert ; les anthocyanes ; les extraits de romarin ; les acides phénols, en particulier l'acide chorogénique ; les stilbènes, en particulier le resvératrol ; les dérivés d'acides aminés soufrés, en particulier la S-
15 carboxyméthylcystéine ; l'ergothionéine ; la N-acétylcystéine ; des chélatants comme la N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine ou l'un de ses sels, complexes métalliques ou esters ; des caroténoïdes tels que la crocétine ; et des matières premières diverses comme le mélange d'arginine, ribonucléate d'histidine, mannitol, adénosinetriphosphate, pyridoxine, phénylalanine, tyrosine et ARN hydrolysé
20 commercialisé par les Laboratoires Sérobiologiques sous la dénomination commerciale CPP LS 2633-12F®, la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®, le mélange d'extrait de fumeterre et d'extrait de citron commercialisé sous la dénomination Unicotrozon C-49® par la société Induchem, et le mélange d'extraits de ginseng, de pomme, de pêche, de
25 blé et d'orge vendu par la société PROVITAL sous la dénomination commerciale Pronalen Bioprotect®.

Comme agents piégeurs de composés aromatiques mono- ou polycycliques utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier les tannins tels que
30 l'acide ellagique ; les dérivés indoles, en particulier l'indol-3-carbinol ; les extraits de thé en particulier de thé vert, les extraits de Jacinthe d'eau ou eichornia crassipes ; et la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®.

Enfin, comme agents piègeurs de métaux lourds utilisables dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier les agents chélatants tels que l'EDTA, le sel pentasodique d'éthylènediamine tétraméthylène phosphonique, et la N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine ou l'un de ses sels, complexes métalliques ou esters ; l'acide phytique ; les dérivés de chitosan ; les extraits de thé, en particulier de thé vert ; les tannins tels que l'acide ellagique ; les acides aminés soufrés tels que la cystéine ; les extraits de Jacinthe d'eau (*Eichornia crassipes*) ; et la fraction hydrosoluble de maïs commercialisée par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®.

10

Les agents anti-radicalaires utilisables dans la composition selon l'invention comprennent, outre certains agents anti-pollution mentionnés précédemment, la vitamine E et ses dérivés tels que l'acétate de tocophéryle ; les bioflavonoïdes ; le co-enzyme Q10 ou ubiquinone ; certaines enzymes comme la catalase, le superoxyde dismutase, la lactoperoxydase, le glutathion peroxydase et les quinones réductases ; le glutathion ; le benzylidène camphre ; les benzylcyclanones ; les naphtalénones substituées ; les pidolates ; le phytantriol ; le gamma-oryzanol ; les lignanes ; et la mélatonine.

20 11. Les agents agissant sur la microcirculation

Les actifs agissant sur la microcirculation (vasoprotecteurs ou vasodilatateurs), se trouvent notamment parmi les flavonoïdes, les ruscogénines, les esculosides, l'escine extraite du marron d'Inde, les nicotinates, l'héperidine méthyl chalcone, les huiles essentielles de lavande ou de romarin, les extraits de *Ammi Visnaga*.

25

12. Les agents agissant sur le métabolisme énergétique des cellules

Par cette expression, on entend les actifs agissant sur le métabolisme énergétique cutané tel que, par exemple, et de façon non limitative, la synthèse d'ATP, ainsi que ceux qui interviennent sur la chaîne respiratoire de la cellule ou sur les réserves énergétiques. On peut citer à ce titre le Coenzyme Q10 (ubiquinone), le cytochrome C, la créatine ou encore la phosphocréatine.

30

Comme indiqué précédemment, la composition selon l'invention peut également renfermer des filtres UVA et/ou UVB, sous forme de composés organiques ou inorganiques, ces derniers étant éventuellement enrobés pour les rendre hydrophobes.

5

Les filtres organiques peuvent notamment être choisis parmi : les anthranilates, en particulier l'anthranilate de menthyle ; les benzophénones, en particulier la benzophénone-1, la benzophénone-3, la benzophénone-5, la benzophénone-6, la benzophénone-8, la benzophénone-9, la benzophénone-12, et préférentiellement la
10 Benzophénone-2 (Oxybenzone), ou la Benzophénone-4 (Uvinul MS40 disponible chez B.A.S.F.) ; les benzylidènes-camphres, en particulier le 3-benzylidène-camphre, l'acide benzylidénecampho-sulfonique, le benzalkoniumméthosulfate de camphre, le polyacrylamidométhylbenzylidène camphre, l'acide téréphthalylidène di-camphre sulfonique, et préférentiellement le 4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300
15 disponible chez Merck) ; les benzimidazoles, en particulier le benzimidazilate (Neo Heliopan AP disponible chez Haarmann et Reimer), ou l'acide phénylbenzimidazole sulfonique (Eusolex 232 disponible chez Merck) ; les benzotriazoles, en particulier le drométrizole trisiloxane, ou le méthylène bis-benzotriazolyltétraméthylbutylphénol (Tinosorb M disponible chez Ciba) ; les cinnamates, en particulier le cinoxate, le DEA
20 méthoxycinnamate, le méthylcinnamate de diisopropyle, le glycéryl éthylhexanoate de diméthoxycinnamate, le méthoxycinnamate d'isopropyle, le cinnamate d'isoamyle, et préférentiellement l'éthocrylène (Uvinul N35 disponible chez B.A.S.F.), l'octylméthoxycinnamate (Parsol MCX disponible chez Hoffmann La Roche), ou l'octocrylène (Uvinul 539 disponible chez B.A.S.F.) ; les dibenzoylméthanés, en
25 particulier le butyl méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789) ; les imidazolines, en particulier l'éthylhexyl diméthoxybenzylidène dioximidazoline ; les PABA, en particulier l'éthyl Dihydroxypropyl PABA, l'éthylhexyldiméthyl PABA, le glycéryl PABA, le PABA, le PEG-25 PABA, et préférentiellement la diéthylhexylbutamido-triazone (Uvasorb HEB disponible chez 3V Sigma), l'éthylhexyltriazone (Uvinul T150 disponible chez B.A.S.F.),
30 ou l'éthyl PABA (benzocaïne) ; les salicylates, en particulier le salicylate de dipropylèneglycol, le salicylate d'éthylhexyle, l'homosalate, ou le TEA salicylate ; les triazines, en particulier l'anisotriazine (Tinosorb S disponible chez Ciba) ; le drométrizole trisiloxane.

Les filtres inorganiques sont de préférence constitués d'oxyde de zinc et/ou de dioxyde de titane, de préférence de taille nanométrique, éventuellement enrobés d'alumine et/ou d'acide stéarique.

5

L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral.

EXEMPLES

10

Exemple 1 : Mise en évidence de l'effet myorelaxant des sapogénines

L'acétate d'hécogénine et la diosgénine, fournis par SIGMA, ont été testées sur un modèle de jonction nerf / muscle (plaque motrice) obtenu dans une préparation nerf
15 phrénique / diaphragme isolé de rat (muscle strié) (Pollard B.J. et al, Br.J. Anaesth., 1988, 61, 419-424).

Le nerf phrénique et le diaphragme sont soigneusement isolés et placés dans une cuve de 50 ml remplie de liquide de survie (liquide de Krebs Henseleit) maintenu à
20 une température de 37°C et oxygéné à l'aide d'un mélange oxygène/CO₂ (95/5).

Les variations de tension du diaphragme sont enregistrées avec une pré charge initiale de plusieurs grammes.

25 Après une période de relaxation de 30 mn, le diaphragme est stimulé indirectement par l'intermédiaire du nerf phrénique.

Sur chaque préparation, l'effet des produits à tester a été évalué sur les contractions induites par stimulation indirecte via stimulation sur le nerf phrénique (0.1 à 0.5 volts,
30 0.3 ms, 0.1 Hz) aux concentrations croissantes et cumulées de 10⁻¹⁰ M à 10⁻⁵ M.

Les résultats obtenus dans le modèle de plaque motrice avec les sapogénines sont présentés dans le tableau ci-dessous :

PRODUIT	CONCENTRATION	% INHIBITION DES	IC50*
---------	---------------	------------------	-------

		CONTRACTIONS	
Diosgénine	10^{-5} M	100%	10^{-6} M
Acétate d'hécogénine	10^{-5} M	100%	$2,5 \times 10^{-6}$ M

* Concentration pour obtenir 50% de l'effet inhibiteur

5 A titre de comparaison, à la concentration de 10^{-4} M, l'Alvérine inhibe complètement les contractions induites par les stimulations indirectes. En revanche, elle n'a pas d'effet sur ces contractions à la concentration de 10^{-5} M.

10 Ainsi, la diosgénine et l'acétate d'hécogénine sont des agents myorelaxants plus efficaces que l'alvérine et utiles à cet effet dans le lissage des rides et ridules d'expression.

Exemple 2 : Compositions cosmétiques

15 Ces compositions sont préparées de manière classique pour l'homme du métier. Les quantités données dans ces exemples sont indiquées en pourcentages pondéraux.

A. Crème

20	Mélange d'alcool cétéarylique et de glucoside cétéarylique	4	%
	Mélange de stéarate de glycéryle et stéarate de PEG-100	1	%
	Alcool cétylique	0,5	%
25	Benzoate d'alkyles en C_{12-15}	2	%
	Polyisobutène hydrogéné	5	%
	Vaseline	2	%
	Huiles végétales	3,5	%
	Cire de silicone	2	%
30	Silicone volatile	5	%
	Extrait de <i>Padina pavonica</i>	1	%

	Extrait d'igname sauvage	0,7	%
	Extrait de soja riche en isoflavones	1	%
	PEG-20	1	%
	Alcool	3	%
5	Glycérol	7	%
	Gélifiants	1,5	%
	Filtres UVA et UVB	12,5	%
	Neutralisant	1,5	%
	Conservateurs	QS	
10	Eau	QSP 100	%

Cette crème est destinée à être appliquée sur le visage et le front pour atténuer les rides et ridules d'expression.

B. Sérum

	Octyldodécanol	0,4 %
	Acétate d'héogénine	0,1 %
5	Conservateurs	QS
	Butylène glycol	1 %
	Hydroxyde de sodium	0,7 %
	Glyceryl stearate et PEG-100 stearate	0,3 %
	PEG-60 hydrogenated castor oil	1 %
10	Ethanol	5 %
	EDTA disodique	0,05%
	Gélifiants	2,5 %
	Polysilicone-8	1 %
	Hyaluronate de sodium	0,1 %
15	Glycérine	4 %
	Diméthicone et diméthiconol	3 %
	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,2 %
	Protéine de soja	1 %
	Extrait d'algue brune <i>Padina pavonica</i>	1 %
20	Acide citrique	1,2 %
	Eau	qsp 100 %

Ce sérum est destiné à être appliqué autour de la bouche pour atténuer les rides et ridules verticales.

25

C. Crème contour des yeux

	Glycérine	12 %
	Extrait de racine de <i>Dioscorea villosa</i>	0,35%
30	Extrait de racine de <i>Ruscus aculeatus</i>	0,1 %
	Cyclohexasiloxane	4 %
	Diméthicone et diméthiconol	0,5 %
	Huiles végétales	9 %
	Alcools gras	1,7 %

	Myristyl myristate	1	%
	PEG-40 stearate et glyceryl stearate	0,9	%
	Sorbitan tristearate	0,2	%
	Potassium cetyl phosphate	0,7	%
5	Carbomer	0,5	%
	Silice	2	%
	Escine	0,1	%
	Conservateurs	QS	
	Triéthanolamine	0,5	%
10	EDTA disodique	0,2	%
	Eau	qsp 100	%

Cette crème, utilisée quotidiennement sur le contour des yeux, permet d'estomper les rides et ridules de la patte d'oie.

REVENDECATIONS

1. Utilisation d'une sapogénine, d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de sapogénine, pour fabriquer une composition adaptée à une application topique sur la
5 peau, destinée à lisser les rides et ridules.
2. Utilisation d'une sapogénine, d'un extrait naturel en contenant, ou d'un ester de sapogénine, dans une composition adaptée à une application topique sur la peau, comme agent destiné à lisser les rides et ridules.
- 10 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite sapogénine est choisie parmi : la diosgénine, l'hécogénine, la smilagénine, la sarsapogénine, la tigogénine, la yamogénine et la yuccagénine.
- 15 4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la sapogénine est la diosgénine.
5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit extrait naturel est choisi parmi les extraits de rhizomes de *Dioscorea composita*, *Dioscorea deltoides*,
20 *Dioscorea floribunda*, *Dioscorea sylvatica*, *Dioscorea spiculiflora*, *Dioscorea opposita*, *Dioscorea mexicana* et *Dioscorea villosa*.
6. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit ester de sapogénine est l'acétate d'hécogénine.
- 25 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite sapogénine ou son ester représente de 0,1 à 1,5% du poids total de la composition.
- 30 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition renferme en outre au moins un composé choisi parmi : les agents desquamants ; les agents hydratants ; les agents dépigmentants ou propigmentants ; les agents anti-glycation ; les inhibiteurs de NO-synthase ; les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant

leur dégradation ; les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes ; les agents myorelaxants ; les agents tenseurs ; les agents anti-pollution et/ou anti-radicalaire ; les agents agissant sur la microcirculation ; les agents agissant sur le métabolisme
5 énergétique des cellules ; et leurs mélanges.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que lesdites rides et ridules sont des rides d'expression.

10 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que lesdites rides et ridules sont disposées radialement autour de la bouche et/ou des yeux et/ou horizontalement sur le front et/ou situées dans l'espace inter-sourcillier.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en
15 ce que ladite composition est appliquée sur les zones du visage ou du front marquées par des rides et ridules d'expression et/ou sur les personnes présentant des rides et ridules d'expression.



2838344

N° d'enregistrement
national

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche.

FA 616837
FR 0204611

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 811 569 A (OREAL) 18 janvier 2002 (2002-01-18) le document en entier, en particulier les revendications 2,3,8,16 ---	1-11	A61K7/48
X	FR 2 811 568 A (OREAL) 18 janvier 2002 (2002-01-18) * le document en entier * ---	1-11	
X	FR 2 811 561 A (OREAL) 18 janvier 2002 (2002-01-18) * le document en entier * ---	1-11	
X	US 6 331 535 B1 (RUBINSTENN GILLES ET AL) 18 décembre 2001 (2001-12-18) * colonne 1, ligne 19 * * colonne 3, ligne 66 - colonne 4, ligne 5 *	1-11	
X	FR 2 803 513 A (OREAL) 13 juillet 2001 (2001-07-13) * page 1, ligne 17 - ligne 24 * * page 4, ligne 10 - ligne 11 * ---	1-11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
X	FR 2 802 412 A (NARDI GEORGES FLORENT) 22 juin 2001 (2001-06-22) * page 3 *	1-11	
X	US 5 723 149 A (MEYBECK ALAIN ET AL) 3 mars 1998 (1998-03-03) * le document en entier * -----	1,2	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 décembre 2002		Klein, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0204611 FA 616837**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 13-12-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2811569 A	18-01-2002	FR 2811569 A1	18-01-2002
		AU 6762001 A	30-01-2002
		WO 0205776 A1	24-01-2002
FR 2811568 A	18-01-2002	FR 2811568 A1	18-01-2002
		AU 6762101 A	30-01-2002
		WO 0205777 A1	24-01-2002
FR 2811561 A	18-01-2002	FR 2811561 A1	18-01-2002
		AU 6613301 A	30-01-2002
		WO 0205775 A1	24-01-2002
US 6331535 B1	18-12-2001	FR 2794457 A1	08-12-2000
		AT 226571 T	15-11-2002
		CA 2309796 A1	01-12-2000
		DE 60000635 D1	28-11-2002
		EP 1057809 A1	06-12-2000
		JP 2001019669 A	23-01-2001
		US 2002019547 A1	14-02-2002
FR 2803513 A	13-07-2001	FR 2803513 A1	13-07-2001
		AU 3184901 A	24-07-2001
		EP 1250121 A2	23-10-2002
		WO 0151021 A2	19-07-2001
FR 2802412 A	22-06-2001	FR 2802412 A1	22-06-2001
		FR 2802421 A1	22-06-2001
US 5723149 A	03-03-1998	FR 2669225 A1	22-05-1992
		US 5770223 A	23-06-1998
		DE 69108256 D1	20-04-1995
		DE 69108256 T2	02-11-1995
		DE 558509 T1	03-02-1994
		EP 0558509 A1	08-09-1993
		ES 2059297 T1	16-11-1994
		WO 9209262 A1	11-06-1992
		JP 6502163 T	10-03-1994

EPO FORM P0468

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82